

市販直後調査

2022年5月～2022年11月



イノベーションは、
gMG患者さんのために

世界初、
全身型重症筋無力症※に対する
抗FcRn抗体フラグメント製剤

※ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に
奏功しない場合に限る

新発売

全身型重症筋無力症 (gMG)*に対する

ウィフガート®の 有効性と安全性

抗FcRn抗体フラグメント製剤

エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)点滴静注製剤

薬価基準収載



ウィフガート® 点滴静注
400mg

VYVGART® for Intravenous Infusion 400mg

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品^{注)} 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

- 1** 胎児性Fc受容体 (FcRn) を標的とするFcフラグメントであり、内因性免疫グロブリンG (IgG) のFcRnへの結合を競合阻害することで、IgG分解を促進し、IgG自己抗体を含む血中IgG濃度を減少させます。 **P.3参照**

- 2** 初回サイクルのMG-ADLレスポンス※1の割合 (主要評価項目) は、抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性患者では、プラセボ群29.7%と比較し、ウィフガート®群で67.7%と統計学的に有意に高い結果でした [オッズ比 (95%信頼区間) : 4.95 (2.21, 11.53)、 $P < 0.0001$ (ロジスティック回帰分析)] (検証的な解析結果)。また、全体集団 (抗AChR抗体陽性及び陰性患者) の初回サイクルのMG-ADLレスポンスの割合も、プラセボ群37.3%と比較してウィフガート®群で67.9%と統計学的に有意に高い結果でした [オッズ比 (95%信頼区間) : 3.70 (1.85, 7.58)、 $P < 0.0001$ (ロジスティック回帰分析)]。 **P.7,8参照**

※1: 各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにMyasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) 総スコアが当該サイクル投与のベースラインと比べて2点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者

- 3** 初回サイクルのQMGLレスポンス※2の割合は、抗AChR抗体陽性患者では、プラセボ群14.1%、ウィフガート®群63.1%と統計学的に有意に高い結果であり [オッズ比 (95%信頼区間) : 10.84 (4.18, 31.20)、 $P < 0.0001$ (ロジスティック回帰分析)]、全体集団 (抗AChR抗体陽性及び陰性患者) においては、プラセボ群19.3%、ウィフガート®群60.7%でした [オッズ比 (95%信頼区間) : 7.10 (3.24, 16.49)]。 **P.7,9参照**

※2: 各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにQuantitative Myasthenia Gravis (QMGL) 総スコアが当該サイクル投与のベースラインから3点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者

- 4** 総IgG濃度は、初回投与後から低下し始め、初回サイクルのWeek 4 (最終投与1週間後) では、約61% (平均値) 減少しました。 **P.15参照**

- 5** 1回10mg/kgを1週間隔で4回1時間かけて点滴静注します。これを1サイクルとして、投与を繰り返します。

- 6** 重大な副作用として、感染症: 带状疱疹、上咽頭炎、インフルエンザ等が起こることがあります。主な副作用として頭痛が報告されています。
電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

6. 用法及び用量

通常、成人にはエフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) として1回10mg/kgを1週間間隔で4回1時間かけて点滴静注する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。

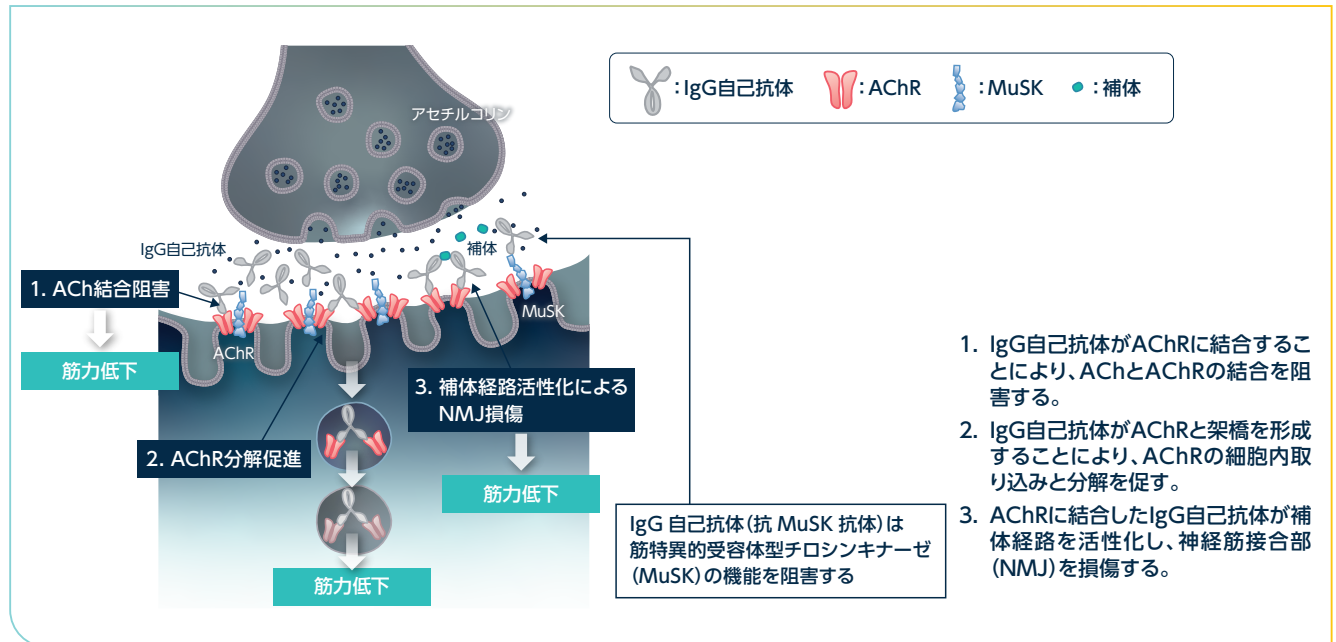
7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

7.1 次サイクル投与の必要性は、臨床症状等に基づき、判断すること。[17.1.1、17.1.2参照]

全身型重症筋無力症 (gMG) の病態

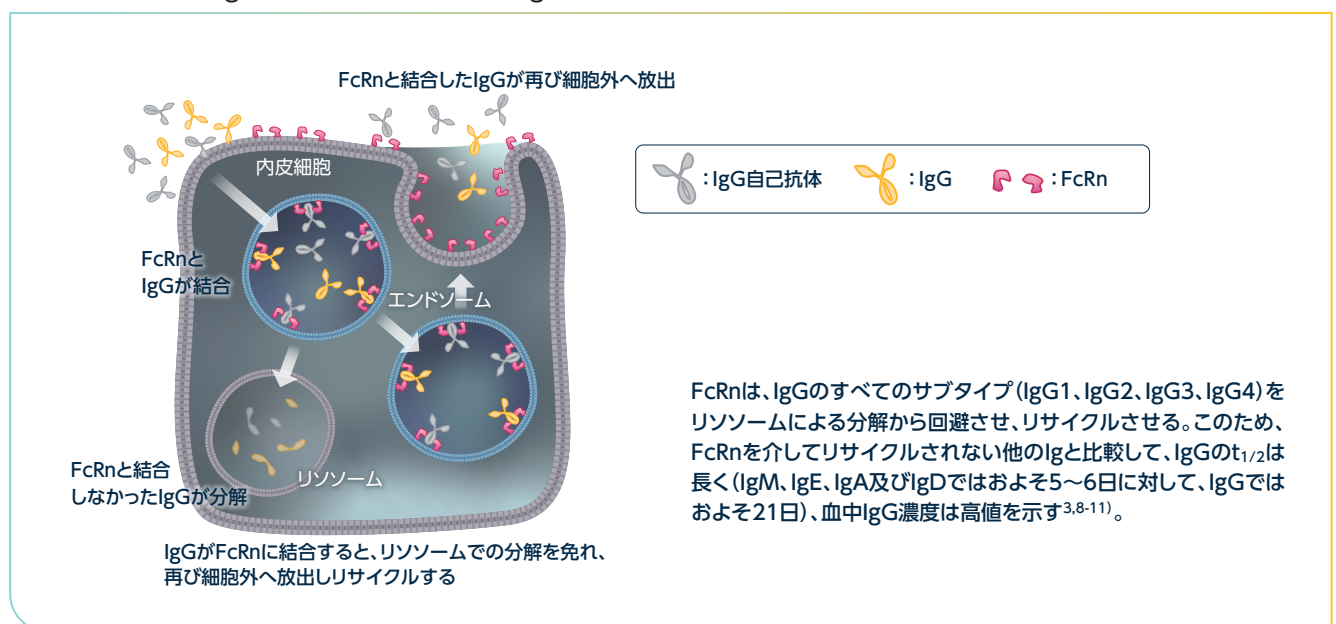
IgG自己抗体による神経伝達障害メカニズム

重症筋無力症 (MG) は、神経筋接合部のシナプス後膜上の分子に対する自己抗体 (IgG自己抗体) の作用により、神経筋接合部の刺激伝達が障害されて生じる自己免疫疾患です。AChRに対するIgG自己抗体による神経伝達障害のメカニズムには以下の3つがあります¹⁻⁷⁾。



胎児性Fc受容体 (FcRn) はIgG自己抗体の血中濃度を維持

FcRnは主として細胞内に局在し、細胞内に取り込まれたIgGとエンドソーム内 (酸性条件下) で結合して、IgGがリソソームに輸送されて分解されるのを抑制し、IgGを中性条件下にある細胞表層に戻して、細胞外に再度放出 (リサイクル) します。FcRnは、この機序によりIgGの血中濃度維持という、IgGの恒常性維持に特化した機能を有しています。



ウィフガート®は、ヒトIgGのFcフラグメント製剤

ウィフガート®は、FcRnを標的とするアミノ酸残基を改変して、FcRnへの親和性を高めるように設計されたヒトIgGのFcフラグメント製剤です。



ウィフガート®はFcRnに結合し、IgG自己抗体の分解を促進

ウィフガート®はFcRnに結合し、IgG自己抗体を含む内因性IgGがFcRnへ結合するのを競合阻害します。FcRnと結合していない内因性IgGはリソソームで分解されます。つまりウィフガート®はIgGのリサイクルを阻害して、内因性IgGの分解を促進し、IgG自己抗体を含む血中IgG濃度を減少させます^{12,13)}。



- 1) Hehir MK, et al.: Neurol Clin. 2018; 36(2): 253-260. (EFG00048)
 - 2) Gilhus NE, et al.: Nat Rev Neurol. 2016; 12(5): 259-268. (EFG00049)
 - 3) Roopenian DC, et al.: Nat Rev Immunol. 2007; 7(9): 715-725. (EFG00008)
 - 4) Ward ES, et al.: Trends Pharmacol Sci. 2018; 39(10): 892-904. (EFG00050)
- [COI] 本研究はargenx社の支援のもと行われた。著者にargenx社と金銭的利益関係のある者が含まれる。
- 5) Huijbers MG, et al.: J Intern Med. 2014; 275(1): 12-26. (EFG00051)
 - 6) Mantegazza R, et al.: Neuropsychiatr Dis Treat. 2011; 7: 151-160. (EFG00052)
 - 7) Konecny I, et al.: Cells. 2019; 8(7): 671. (EFG00053)
 - 8) Ward ES, et al.: Int Immunol. 2003; 15(2): 187-195. (EFG00005)
 - 9) Ghetie V, et al.: Eur J Immunol. 1996; 26(3): 690-696. (EFG00021)
 - 10) Junghans RP, et al.: Proc Natl Acad Sci U S A. 1996; 93(11): 5512-5516. (EFG00022)
 - 11) Pyzik M, et al.: Front Immunol. 2019; 10: 1540. (EFG00023)
 - 12) Ulrichs P, et al.: J Clin Invest. 2018; 128(10): 4372-4386. (EFG00003)
- [COI] 本試験はargenx社の支援のもと行われた。著者にargenx社よりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。
また、著者にargenx社の社員が含まれる。
- 13) Vaccaro C, et al.: Nat Biotechnol. 2005; 23(10): 1283-1288. (EFG00004)

1. 国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1704試験)¹⁴⁻¹⁹⁾

14) 社内資料：第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1704試験) (承認時評価資料) (CTD 2.7.6.4) (EFG90008)

15) 社内資料：ARGX-113-1704試験 (第Ⅲ相) (承認時評価資料) (CTD2.7.3.2.1) (EFG90016)

16) Howard JF Jr, et al.: Lancet Neurol. 2021; 20(7): 526-536. (EFG00001)

[COI] 本試験はargenx社の支援のもと行われた。著者にargenx社より講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。
また、著者にargenx社の社員が含まれる。

17) 社内資料：薬力学 (承認時評価資料) (CTD2.7.2.2.2) (EFG90006)

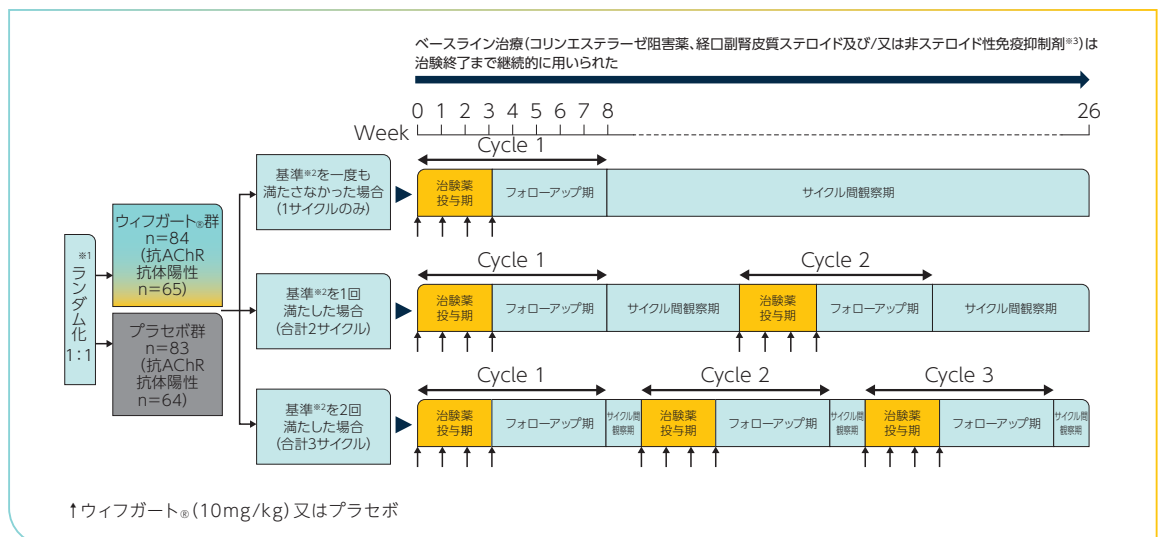
18) 社内資料：蓄積性と時間依存性 (承認時評価資料) (CTD2.7.2.3.3) (EFG90023)

19) 社内資料：日本人と外国人の薬力学の比較 (第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1704試験)、母集団薬物動態/薬力学解析、
総IgG及び抗AChR抗体の減少とMG-ADL総スコア改善の関連) (承認時評価資料) (CTD2.7.2.3.1.2) (EFG90022)

試験概要

目的	gMG患者にウィフガート®を投与した際の有効性、安全性及び忍容性の評価
デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同 (欧州、米国、カナダ、ロシア、日本)
対象	gMG患者167例 (日本人15例) (解析時) ウィフガート®群：84例 (日本人8例)、プラセボ群：83例 (日本人7例)
主な選択基準	- 全身性筋力低下を有するMGと診断され、米国重症筋無力症研究財団 (MGFA) 分類^{*1} Class II、III、IVa又はIVbのいずれかに該当する患者 - スクリーニング及びベースライン (試験開始時) でのMG-ADL総スコアが5点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが50%を超えている患者 - スクリーニング前からベースライン治療^{*2}を一定の用量で継続している患者 ※1：MGFA分類の詳細はP.23「MG症状のクラス分類 (MGFA分類)」参照 ※2：ベースライン治療はコリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤 (アザチオプリン*、メトトレキサート*、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル*及びシクロホスファミド*)に限る。*MGの治療に対し、本邦未承認である。

投与方法



対象患者を1:1の割合でウィフガート®群又はプラセボ群に割り付けた^{*1}。治療投与期の3週間後に5週間の観察を行う8週間を1サイクルとし、次のサイクルは8週間以降において基準^{*2}に合致した場合に開始することが可能とされた (最大3サイクル (最長28週間))。治療投与期 (3週間) において、コリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤^{*3}投与下で、ウィフガート® 10mg/kg又はプラセボを1週間間隔^{*4}で計4回1時間かけて静脈内投与した。

※1：層別因子：日本人/外国人、抗AChR抗体陽性/陰性、ベースライン治療として非ステロイド性免疫抑制剤あり/なし

※2：次のサイクル投与は、臨床症状として以下の基準のいずれも合致した場合に、開始することとされた。

- ・MG-ADL総スコアが合計5点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが50%を超えている患者
- ・MG-ADL総スコアが先行のサイクル投与のベースラインに対して2点以上の減少が認められない患者

※3：アザチオプリン*、メトトレキサート*、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル*及びシクロホスファミド*

*MGの治療に対し、本邦未承認である。

※4：1週間間隔の治療投与において、来院の許容期間は±1日と設定された。

評価項目

【主要評価項目】

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-ADLレスポンス^{*}の割合

※：各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにMG-ADL総スコアが当該サイクル投与のベースラインと比べて2点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者 (MG-ADLスケールの詳細はP.23「MG-ADLスケール」参照)

【副次評価項目】

1. 抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのQMGLレスポンス^{*1}の割合
2. 全体集団 (抗AChR抗体陽性及び陰性患者) の初回サイクルのMG-ADLレスポンスの割合
3. 抗AChR抗体陽性患者の試験期間中 (Day 126まで) にMG-ADL総スコアで臨床的に意味のある改善 (CMI) ^{*2}が認められた期間の割合
4. 抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルの治験薬最終投与の1週間後から次のサイクルを開始する基準に合致するまでの期間
5. 抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルの早期MG-ADLレスポンス^{*3}の割合

※1：各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにQMGL総スコアが当該サイクル投与のベースラインから3点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者 (QMGLスコアの詳細はP.23「QMGLスコア」参照)

※2：MG-ADLのCMIは、MG-ADL総スコアの2点以上の減少として確立されている^{20,21)}

※3：各サイクルで治験薬初回投与日からWeek 2 (治験薬投与開始2週間後) までにMG-ADL総スコアが当該サイクルベースラインから2点以上減少し、その減少が、連続して4週間以上維持された患者

【探索的及びその他の評価項目^{*}】

- ・全体集団 (抗AChR抗体陽性及び陰性患者) の初回サイクルのQMGLレスポンスの割合^{**}
- ・抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのいずれかの時点でMinimal Symptom Expression (MSE) ^{*}が認められた患者の割合
- ・抗AChR抗体陰性患者の初回サイクルのMG-ADLレスポンスの割合
- ・抗AChR抗体陰性患者の初回サイクルのQMGLレスポンスの割合
- ・抗AChR抗体陽性患者の初回サイクル (Week 4) のMG-ADL改善スコア別の患者の割合
- ・抗AChR抗体陽性患者の初回サイクル (Week 4) のQMGL改善スコア別の患者の割合
- ・臨床効果の発現時期及び持続期間
- ・抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-ADL総スコア推移
- ・抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのQMGL総スコア推移
- ・抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルの15-Item Quality of Life Scale for Myasthenia Gravis (revised version) (MG-QoL15r) 総スコア推移

※：MG-ADL総スコアが0又は1と定義される

※：解析前に規定していた評価項目

※※：探索的評価項目

【その他】

安全性、薬物動態、薬力学、免疫原性

解析方法

主要評価項目及び副次評価項目では多重性を調整し第一種の過誤を制御するため、ゲートキーピング法を用いた。主要評価項目を有意水準両側5%で検定し、副次評価項目の検定のゲートキーパーとした。主要評価項目及び副次評価項目は厳密な階層順序により段階的に検定した。「副次評価項目」1.~5.の順に検定を行い、前段階の検定結果が有意水準両側5%で有意でない場合は、以降の評価項目の検定は実施しないこととした。

【主要評価項目】

抗AChR抗体陽性患者を対象として、人種 (日本人/外国人) 及びベースライン治療 (非ステロイド性免疫抑制剤^{*}あり/なし) で層別し、ベースラインのMG-ADL総スコアを共変量とした両側正確検定 (ロジスティック回帰を用いた) により、有意水準両側5%で検定した。治療効果は、オッズ比をその95%信頼区間とともに表示した。

※：アザチオプリン^{*}、メトトレキサート^{*}、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル^{*}及びシクロホスファミド^{*}

*MGの治療に対し、本邦未承認である。

【副次評価項目】

MG-ADL及びQMGL総スコアに関する反応/パラメータの解析には、有効性の主要評価項目と同様のロジスティック回帰モデルを適用した。全体集団 (抗AChR抗体陽性及び陰性患者) を対象とした解析では層別因子に抗AChR抗体発現状況 (陽性/陰性) を追加した。

CMIを示した期間の割合は、治療 (ランダム化時) 及び各サイクルのベースライン時の総スコアを共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。モデルは層別変数 (日本人/外国人、ベースライン治療) で層別化した。

MG-ADL総スコアを指標とした次のサイクルを開始する基準を満たすまでの期間は、層別変数により層別化し、Kaplan-Meier法 (層別log-rank検定) を用いて解析した。

【部分集団解析】

以下に示す要因が初回サイクルのMG-ADLレスポンスの割合に与える影響を評価するため、部分集団解析を実施した：抗AChR抗体発現状況 (陽性/陰性)、人種 (日本人/外国人)、併用gMG治療薬 (非ステロイド性免疫抑制剤あり/なし)、ベースラインのMG-ADL総スコア (5~7点/8~9点/10点以上) 及び治療サイクル数。

20) Wolfe GI, et al.: Neurology. 1999; 52(7): 1487-1489.(EFG00017)
21) Muppidi S, et al.: Muscle Nerve. 2011; 44(5): 727-731.(EFG00018)

臨床成績

患者背景

		全体集団		抗AChR抗体陽性集団	
		ウィフガート®群 (n=84)	プラセボ群 (n=83)	ウィフガート®群 (n=65)	プラセボ群 (n=64)
年齢(歳)、平均(標準偏差)		45.9(14.4)	48.2(15.0)	44.7(15.0)	49.2(15.5)
性別、例数(%)	女性	63(75%)	55(66%)	46(71%)	40(63%)
	男性	21(25%)	28(34%)	19(29%)	24(38%)
人種、例数(%)	アジア人	9(11%)	7(8%)	7(11%)	4(6%)
	黒人、アフリカ系アメリカ人	3(4%)	3(4%)	1(2%)	3(5%)
	白人	69(82%)	72(87%)	54(83%)	56(88%)
	その他	3(4%)	1(1%)	3(5%)	1(2%)
診断からの期間(年)、平均(標準偏差)		10.1(9.0)	8.8(7.6)	9.7(8.3)	8.9(8.2)
MGFA分類*1、 例数(%)	II	34(40%)	31(37%)	28(43%)	25(39%)
	III	47(56%)	49(59%)	35(54%)	36(56%)
	IV	3(4%)	3(4%)	2(3%)	3(5%)
胸腺摘除術歴有り、例数(%)		59(70%)	36(43%)	45(69%)	30(47%)
抗AChR抗体陽性、例数(%)		65(77%)	64(77%)	65(100%)	64(100%)
抗MuSK抗体陽性、例数(%)		3(4%)	3(4%)	0	0
抗AChR抗体及び抗MuSK抗体陰性、例数(%)		16(19%)	16(19%)	0	0
MG-ADL総スコア、平均(標準偏差)		9.2(2.6)	8.8(2.3)	9.0(2.5)	8.6(2.1)
QMG総スコア、平均(標準偏差)		16.2(5.0)	15.5(4.6)	16.0(5.1)	15.2(4.4)
MGC総スコア、平均(標準偏差)		18.8(6.1)	18.3(5.5)	18.6(6.1)	18.1(5.2)
MG-QoL15r総スコア、平均(標準偏差)		16.1(6.4)	16.8(5.7)	15.7(6.3)	16.6(5.5)
少なくとも1回の非ステロイド性免疫抑制療法実施歴、例数(%)		62(74%)	57(69%)	47(72%)	43(67%)
MGに対するベース ライン治療*2、 例数(%)	経口副腎皮質ステロイド	60(71%)	67(81%)	46(71%)	51(80%)
	非ステロイド性免疫抑制剤	51(61%)	51(61%)	40(62%)	37(58%)
	経口副腎皮質ステロイド及び 非ステロイド性免疫抑制剤の併用	43(51%)	44(53%)	34(52%)	31(48%)
	経口副腎皮質ステロイド又は 非ステロイド性免疫抑制剤の使用なし	16(19%)	7(8%)	13(20%)	6(9%)

※1：MGFA分類の詳細はP.23「MG症状のクラス分類(MGFA分類)」参照

※2：ベースライン治療はコリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤(アザチオプリン*、メトトレキサート*、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル*及びシクロホスファミド*)に限る。*MGの治療に対し、本邦未承認である。

MGC：Myasthenia Gravis Composite

■サイクル間隔²²⁾

初回サイクルのウィフガート®最終投与時から次のサイクル投与開始時までの期間(サイクル間隔)の中央値(範囲)はウィフガート®群で7.3週間(5.3～23.4週間)でした。

22) ウィフガート®点滴静注400mg電子添文

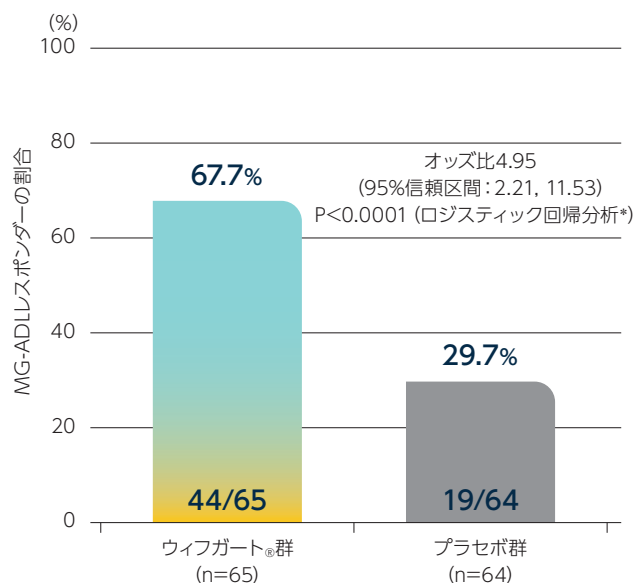
有効性評価

主要評価項目

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-ADLレスポンスの割合

ウィフガート®群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、ウィフガート®群が65例中44例(67.7%)、プラセボ群が64例中19例(29.7%)でした[オッズ比(95%信頼区間):4.95(2.21, 11.53)、 $P<0.0001$ (ロジスティック回帰分析*)](検証的な解析結果)。

■ 初回サイクルのMG-ADLレスポンスの割合(抗AChR抗体陽性患者)



■ MG-ADLレスポンス

各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにMG-ADL総スコアが当該サイクル投与のベースラインと比べて2点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者

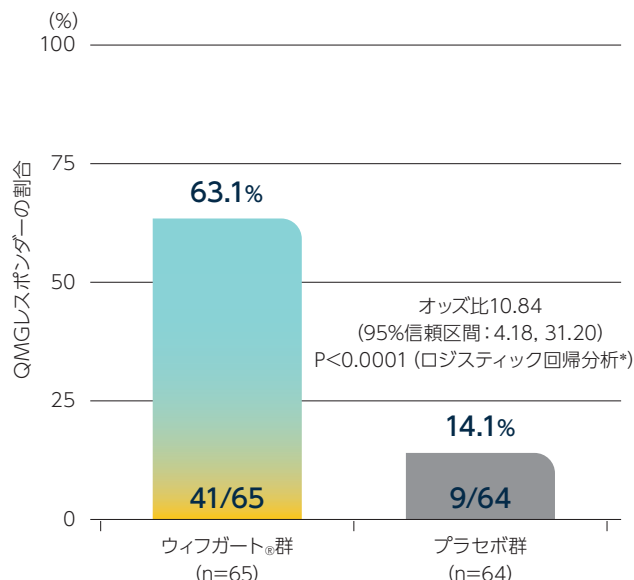
*ベースラインのMG-ADL総スコアを共変量とした

副次評価項目

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのQMGLレスポンスの割合

ウィフガート®群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、ウィフガート®群の65例中41例(63.1%)に対し、プラセボ群は64例中9例(14.1%)でした[オッズ比(95%信頼区間):10.84(4.18, 31.20)、 $P<0.0001$ (ロジスティック回帰分析*)]。

■ 初回サイクルのQMGLレスポンスの割合(抗AChR抗体陽性患者)



■ QMGLレスポンス

各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにQMGL総スコアが当該サイクル投与のベースラインから3点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者

*ベースラインのQMGL総スコアを共変量とした

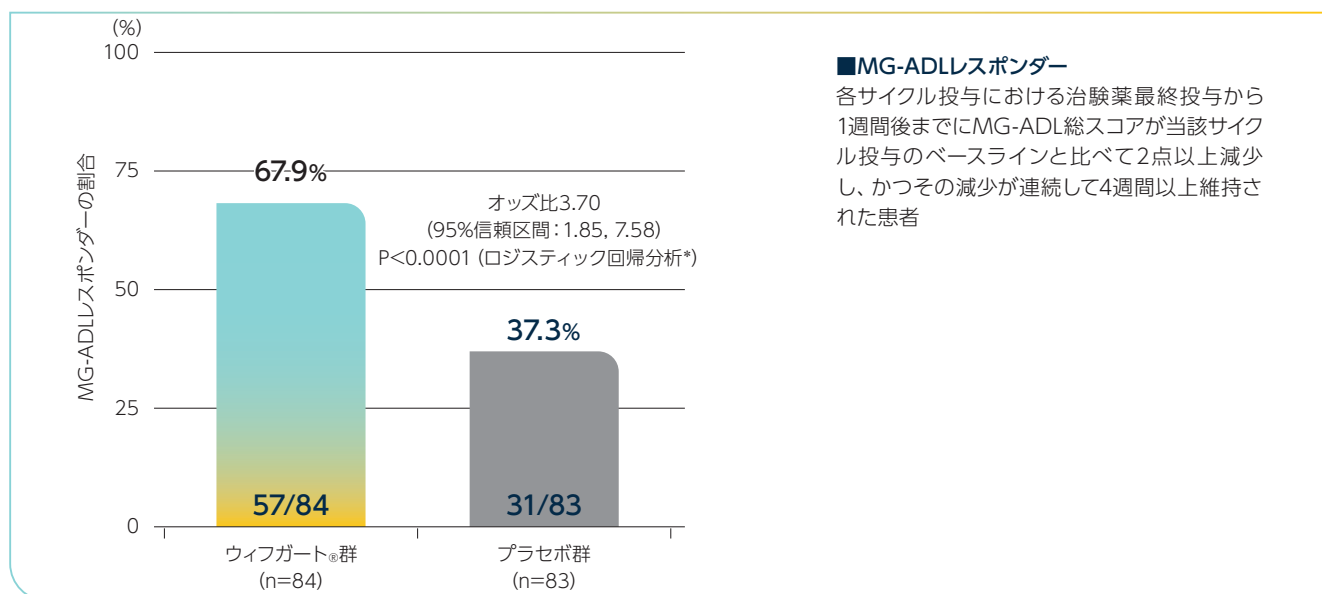
副次評価項目

全体集団※の初回サイクルのMG-ADLレスポンスの割合

ウィフガート®群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、ウィフガート®群の84例中57例(67.9%)に対し、プラセボ群は83例中31例(37.3%)でした[オッズ比(95%信頼区間): 3.70(1.85, 7.58)、 $P < 0.0001$ (ロジスティック回帰分析*)]。

※: 抗AChR抗体陽性及び陰性患者(抗MuSK抗体陽性、ダブルセロネガティブ)

■ 初回サイクルのMG-ADLレスポンスの割合(全体集団)



*ベースラインのMG-ADL総スコアを共変量、抗AChR抗体発現状況(陽性/陰性)を層別因子とした

副次評価項目

抗AChR抗体陽性患者の試験期間中(Day 126まで)にMG-ADL総スコアでCMI※が認められた期間の割合

抗AChR抗体陽性患者の試験期間中(Day 126まで)にCMIが認められた期間の割合の最小二乗平均値(標準誤差)は、ウィフガート®群が48.71(6.16)%であったのに対し、プラセボ群は26.65(6.32)%であり、その差は統計学的に有意でした[$P = 0.0001$ 、治療(ランダム化時)及び各サイクルのベースライン時の総スコアを共変量とした共分散分析]。

※: MG-ADLのCMIは、MG-ADL総スコアの2点以上の減少として確立されている^{20,21)}

副次評価項目

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルの治験薬最終投与の1週間後から次のサイクルを開始する基準※に合致するまでの期間

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルの治験薬最終投与の1週間後から次のサイクルを開始する基準に合致するまでの期間の中央値は、ウィフガート®群で35日、プラセボ群で8日であり両群間に有意差は認められませんでした($P = 0.2604$, log-rank検定)。

※: 次のサイクル投与は、臨床症状として以下の基準のいずれも合致した場合に、開始することとされた。
・ MG-ADL総スコアが合計5点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが50%を超えている患者
・ MG-ADL総スコアが先行のサイクル投与のベースラインに対して2点以上の減少が認められない患者

副次評価項目

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルの早期MG-ADLレスポンス※の割合

ウィフガート®群が56.9%、プラセボ群が25.0%でした(オッズ比: 3.94)。

上述の「抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルの治験薬最終投与の1週間後から次のサイクルを開始する基準に合致するまでの期間」でウィフガート®群とプラセボ群に有意差が認められなかったことから、本項目の有意差検定は実施しませんでした。

※: 各サイクルで治験薬初回投与日からWeek 2(治験薬投与開始2週間後)までにMG-ADL総スコアが当該サイクルベースラインから2点以上減少し、その減少が、連続して4週間以上維持された患者

20) Wolfe GI, et al.: Neurology. 1999; 52(7): 1487-1489.(EFG00017)
21) Muppidi S, et al.: Muscle Nerve. 2011; 44(5): 727-731.(EFG00018)

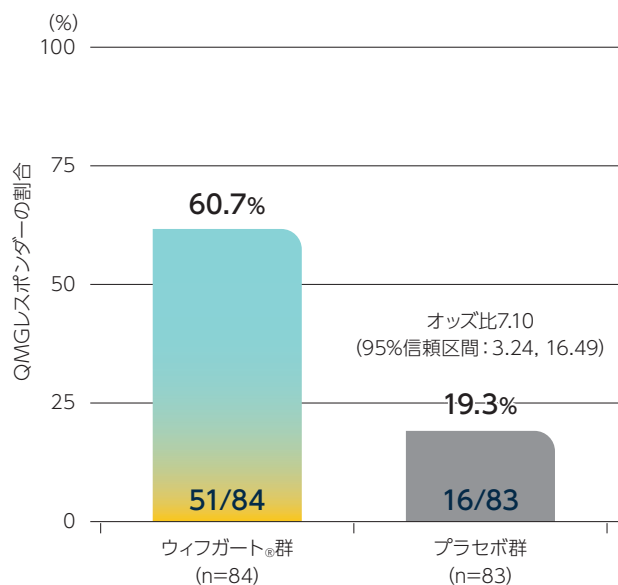
探索的及びその他の評価項目

全体集団※の初回サイクルのQMGLレスポnderの割合

ウィフガート®群の84例中51例(60.7%)に対し、プラセボ群は83例中16例(19.3%)であり、オッズ比(95%信頼区間)は7.10(3.24,16.49)でした。

※：抗AChR抗体陽性及び陰性患者(抗MuSK抗体陽性、ダブルセロネガティブ)

■ 初回サイクルのQMGLレスポnderの割合(全体集団)



■ QMGLレスポnder

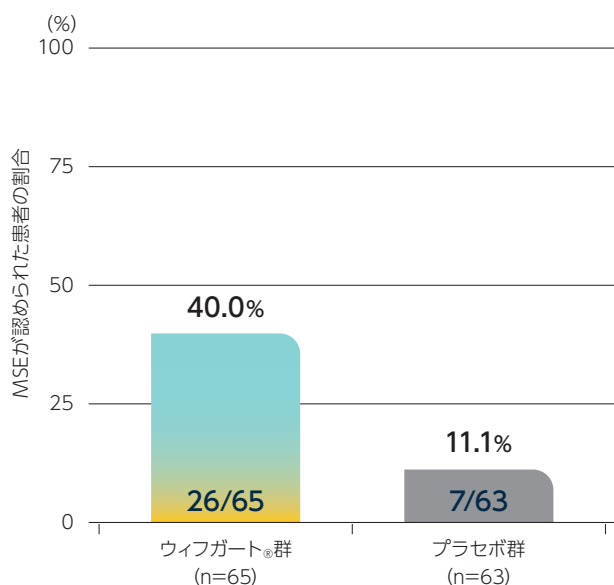
各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにQMGL総スコアが当該サイクル投与のベースラインから3点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者

探索的及びその他の評価項目

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのいずれかの時点でMinimal Symptom Expression (MSE) が認められた患者の割合

ウィフガート®群では40.0%(65例中26例)で、プラセボ群では11.1%(63例中7例)でした。

■ 初回サイクルのいずれかの時点でMSEが認められた患者の割合(抗AChR抗体陽性患者)



■ MSE

MG-ADL総スコアが0又は1と定義される

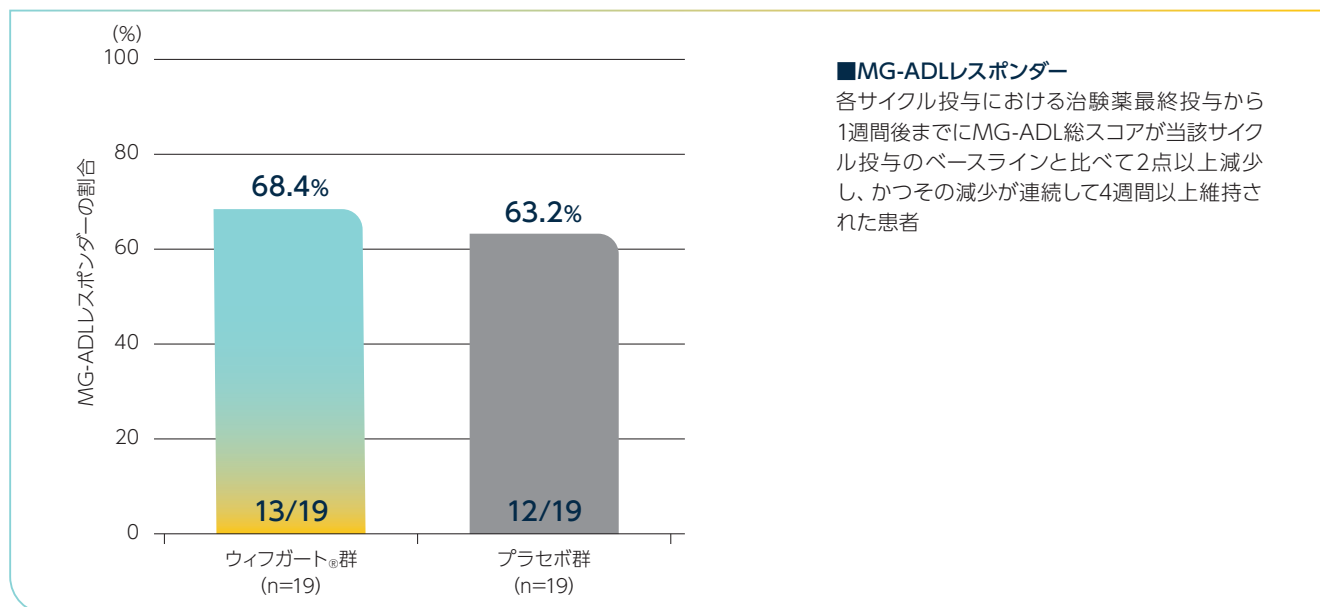
臨床成績

探索的及びその他の評価項目

抗AChR抗体陰性患者の初回サイクルのMG-ADLレスポnderの割合

抗AChR抗体陰性患者における初回サイクルのMG-ADLレスポnderの割合は下図の通りでした。

■ 初回サイクルのMG-ADLレスポnderの割合 (抗AChR抗体陰性患者)

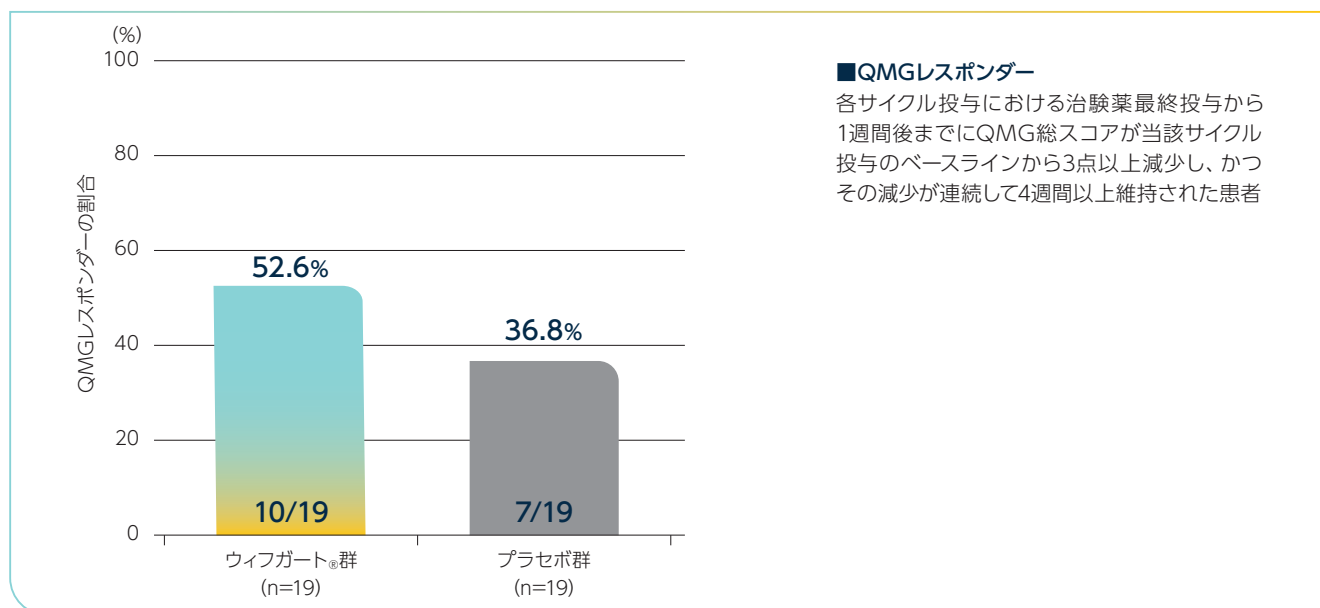


探索的及びその他の評価項目

抗AChR抗体陰性患者の初回サイクルのQMGLレスポnderの割合

抗AChR抗体陰性患者における初回サイクルのQMGLレスポnderの割合は下図の通りでした。

■ 初回サイクルのQMGLレスポnderの割合 (抗AChR抗体陰性患者)



その他の評価項目 (事後解析)^{15) 16)}

抗AChR抗体陰性患者を対象とした事後解析では、初回サイクルにおいてMG-ADLとQMGLの両方でレスポnderとなった患者の割合が、ウィフガート®群47.3% (19例中9例)、プラセボ群21.1% (19例中4例) でした。

15) 社内資料: ARGX-113-1704試験 (第Ⅲ相) (承認時評価資料) (CTD2.7.3.2.1) (EFG90016)

16) Howard JF Jr, et al.: Lancet Neurol. 2021; 20(7): 526-536. (EFG00001)

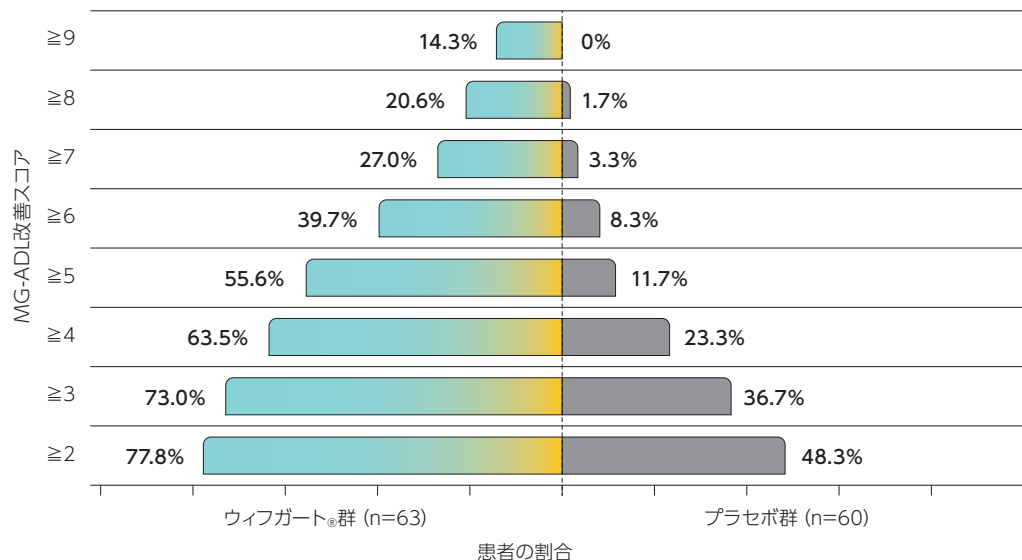
[COI] 本試験はargenx社の支援のもと行われた。著者にargenx社より講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。
また、著者にargenx社の社員が含まれる。

探索的及びその他の評価項目

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクル(Week 4)のMG-ADL改善スコア別の患者の割合

初回サイクルのWeek 4(最終投与1週間後)で、CMI※を示した患者はウィフガート®群では77.8%、プラセボ群で48.3%でした。

■ 初回サイクルのMG-ADL改善スコア別の患者の割合(抗AChR抗体陽性患者、Week 4)



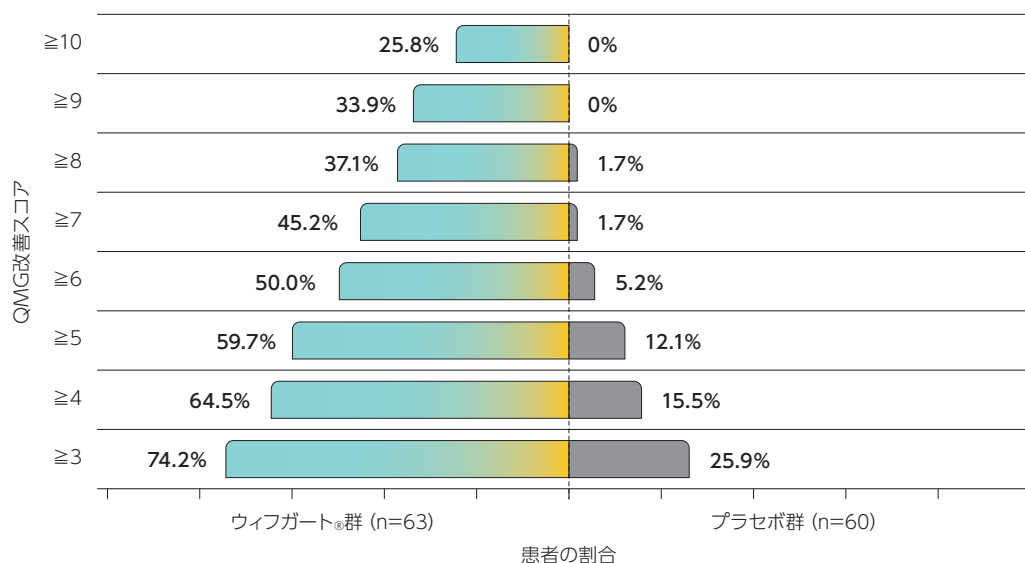
※: MG-ADLのCMIは、MG-ADL総スコアの2点以上の減少として確立されている^{20,21)}

探索的及びその他の評価項目

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクル(Week 4)のQMG改善スコア別の患者の割合

初回サイクルのWeek 4(最終投与1週間後)で、QMGのCMI※とされる総スコアが3点以上の減少を示した患者は、ウィフガート®群では74.2%、プラセボ群で25.9%でした。

■ 初回サイクルのQMG改善スコア別の患者の割合(抗AChR抗体陽性患者、Week 4)



※: QMGのCMIは、QMG総スコアの3点以上の減少として確立されている²³⁾

20) Wolfe GI, et al.: Neurology. 1999; 52(7): 1487-1489.(EFG00017)
 21) Muppidi S, et al.: Muscle Nerve. 2011; 44(5): 727-731.(EFG00018)
 23) Katzberg HD, et al.: Muscle Nerve. 2014; 49(5): 661-665.(EFG00019)

臨床成績

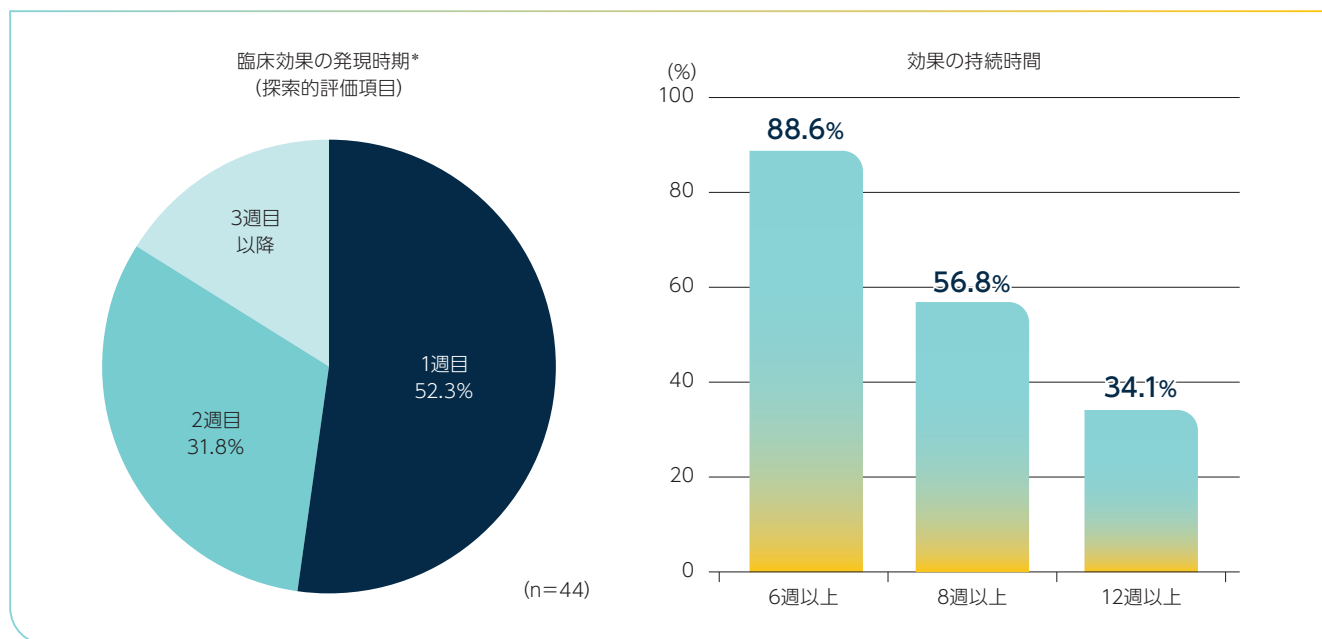
探索的及びその他の評価項目

臨床効果の発現時期及び持続期間

抗AChR抗体陽性患者のウィフガート®群では、初回サイクルのMG-ADLレスポnderのうち、2週目までに効果発現*したのは84.1% (1週目52.3%、2週目31.8%)でした。

効果の持続期間は、6週間以上が88.6%、8週間以上が56.8%及び12週間以上が34.1%でした。

*MG-ADL総スコアのベースラインからの2点以上減少が4週間以上持続したときの、最初にその減少が認められた時点

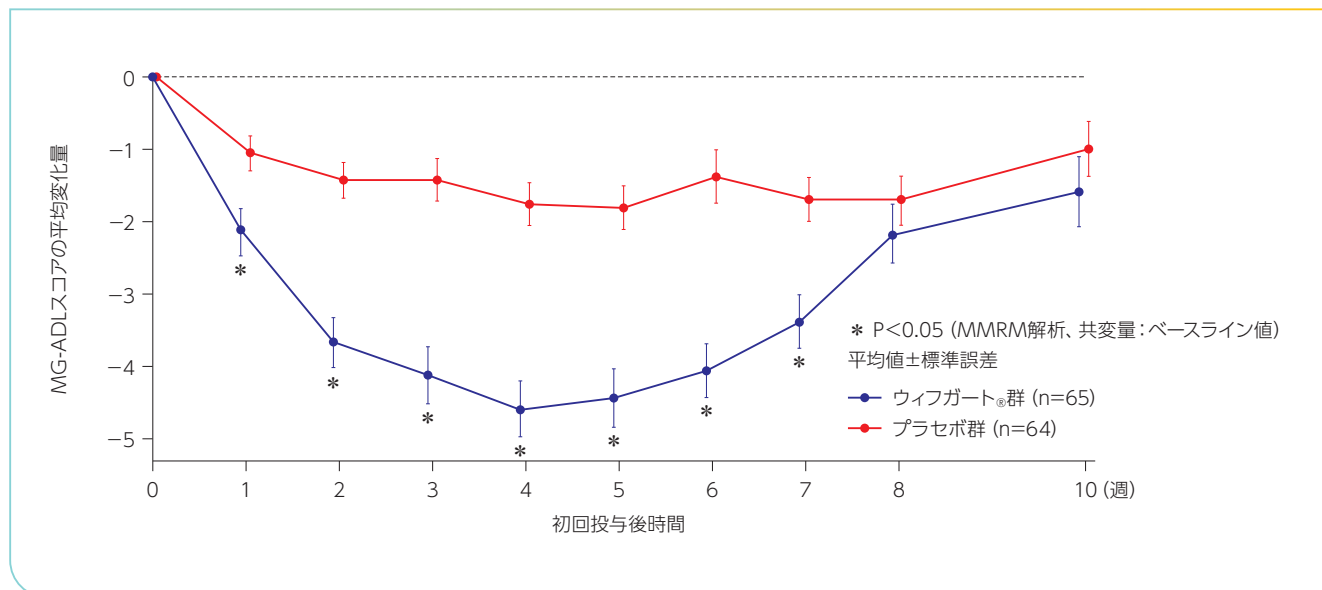


探索的及びその他の評価項目

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-ADL総スコア推移

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-ADL総スコア推移は下図の通りでした。

■ 初回サイクルのMG-ADL総スコア推移 (抗AChR抗体陽性患者)



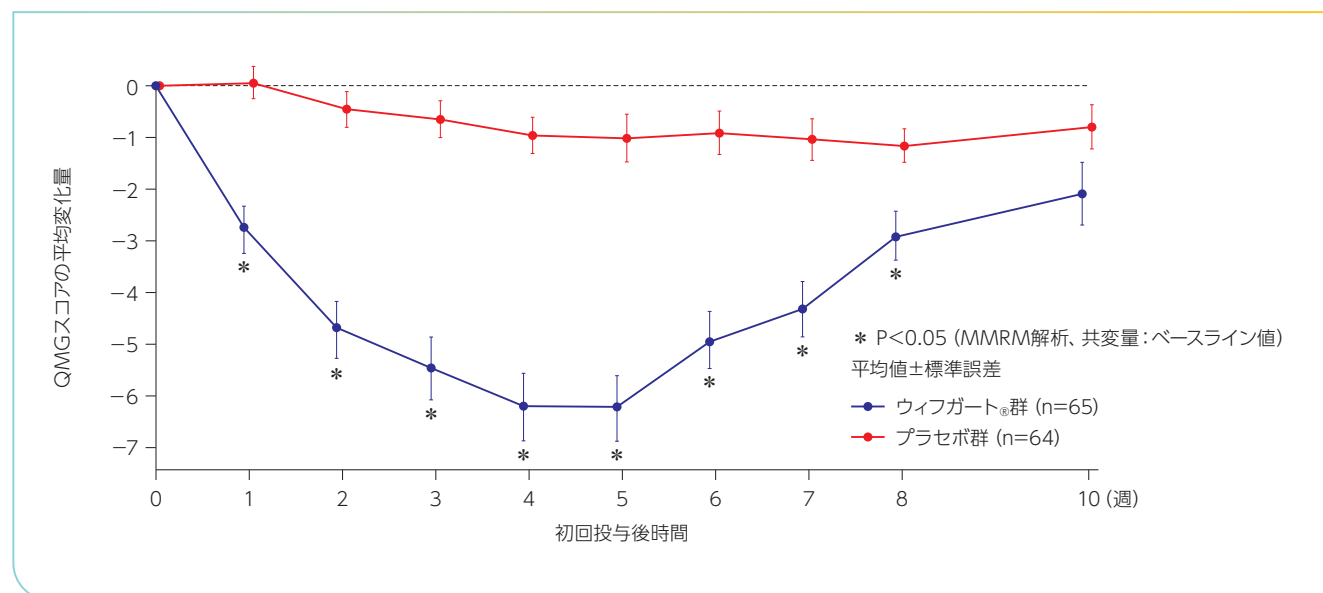
MMRM: Mixed Model Repeated Measures

探索的及びその他の評価項目

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのQMG総スコア推移

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのQMG総スコア推移は下図の通りでした。

■ 初回サイクルのQMG総スコア推移 (抗AChR抗体陽性患者)



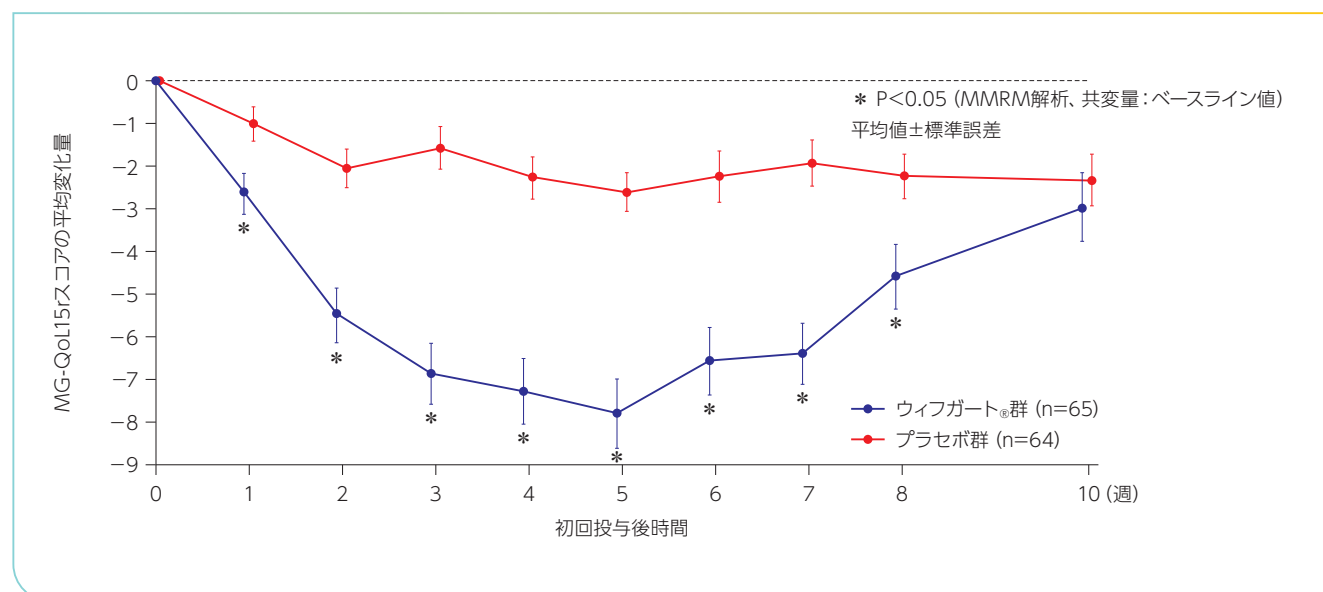
MMRM: Mixed Model Repeated Measures

探索的及びその他の評価項目

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-QoL15r総スコア推移

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-QoL15r総スコア推移は下図の通りでした。

■ MG-QoL15r総スコア推移 (抗AChR抗体陽性患者)



MMRM: Mixed Model Repeated Measures

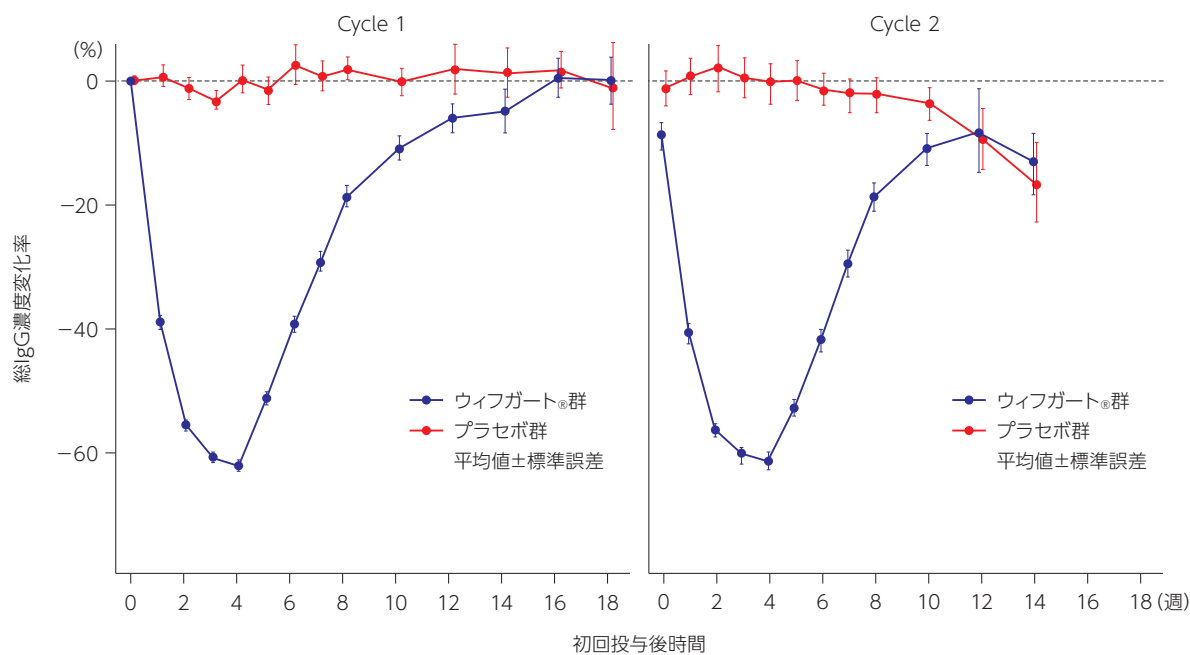
その他

【薬力学】

(1) 総IgG濃度変化率の推移(全体集団)¹⁷⁾

各サイクルにおける総IgG濃度変化率の推移は、下図の通りでした。

■ サイクル別試験開始時ベースラインからの総IgG濃度変化率推移(全体集団)



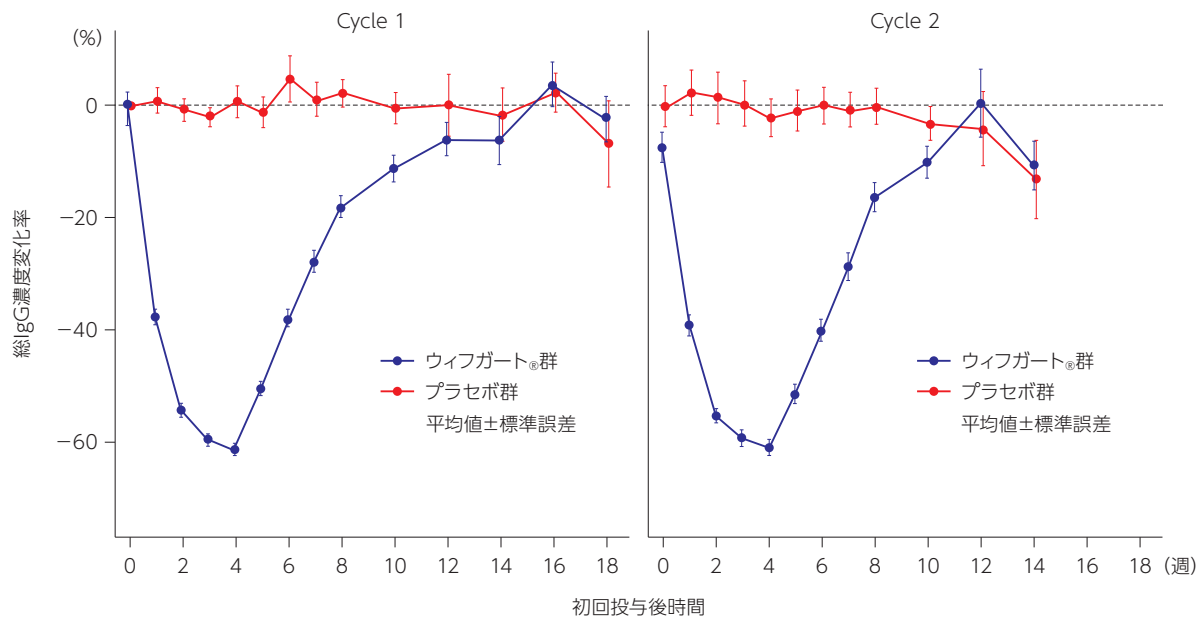
ウフガート®群 (n)	84	81	81	80	79	81	80	81	72	37	24	22	19	63	62	62	60	58	61	56	59	57	51	10	4
プラセボ群 (n)	79	82	82	80	78	81	79	78	74	24	22	21	17	57	55	56	56	55	55	55	56	54	50	11	6

17) 社内資料：薬力学 (承認時評価資料) (CTD2.7.2.2.2) (EFG90006)

(2) 総IgG濃度変化率の推移 (抗AChR抗体陽性患者)¹⁷⁾

サイクル別試験開始時ベースラインからの総IgG濃度変化率の推移は下図の通りでした。総IgG濃度は初回投与後から低下し始め、変化率の減少はWeek 4 (最終投与1週間後) に最大に達し、Cycle 1、Cycle 2でそれぞれ-61.3%、-60.9% (平均値) でした。

■ サイクル別試験開始時ベースラインからの総IgG濃度変化率推移 (抗AChR抗体陽性患者)



ウィフガート®群 (n)	65	63	63	63	61	63	62	63	54	25	16	15	12	51	50	50	49	46	49	47	48	45	43	7	2
プラセボ群 (n)	60	63	63	61	59	62	60	59	56	16	16	15	13	43	42	43	42	42	41	41	42	41	39	7	5

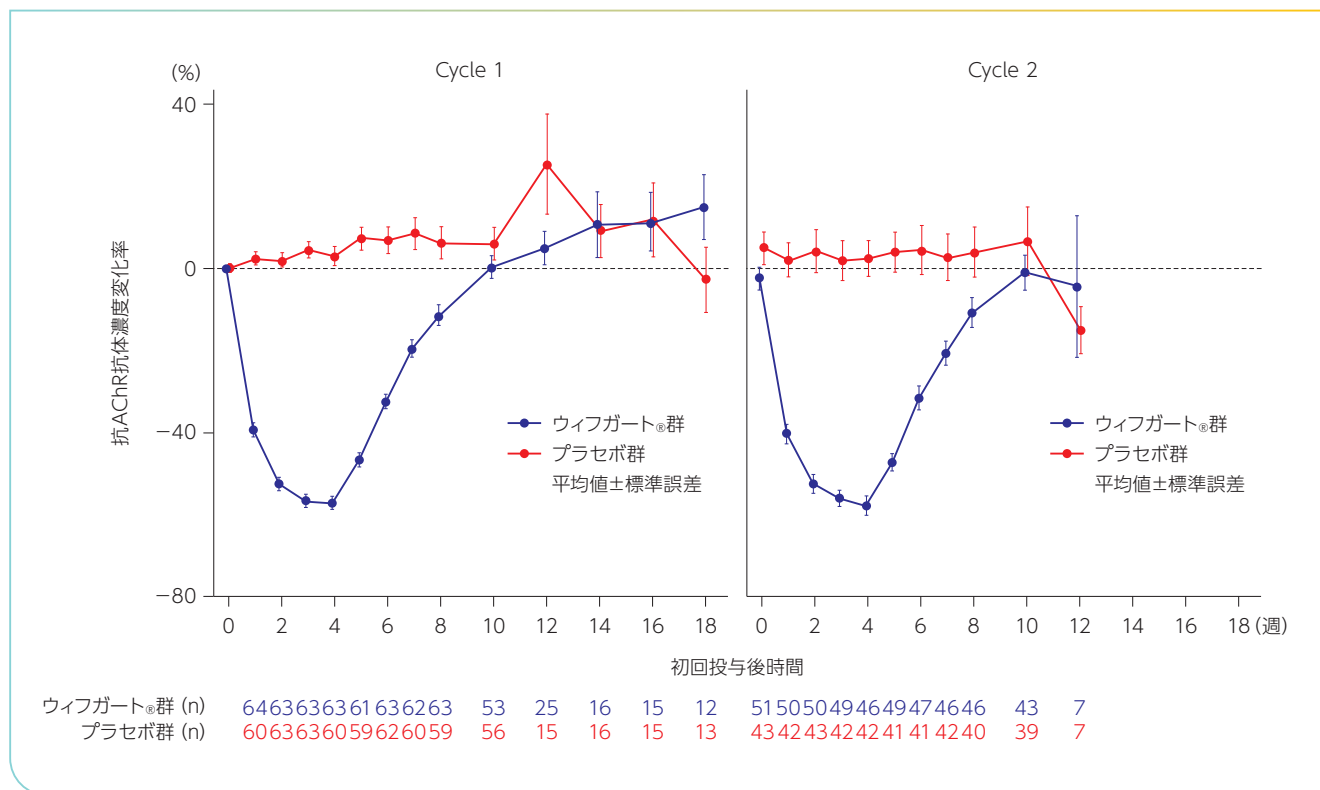
17) 社内資料：薬力学 (承認時評価資料) (CTD2.7.2.2.2) (EFG90006)

臨床成績

(3) 抗AChR抗体濃度変化率の推移 (抗AChR抗体陽性患者)¹⁷⁾

サイクル別試験開始時ベースラインからの抗AChR抗体濃度変化率の推移は下図の通りでした。抗AChR抗体濃度変化率の減少はWeek 4 (最終投与1週間後) に最大に達し、Cycle 1、Cycle 2 でそれぞれ-57.6%、-58.2% (平均値) でした。

■ サイクル別試験開始時ベースラインからの抗AChR抗体濃度変化率推移 (抗AChR抗体陽性患者)



(4) 総IgG濃度及びIgGサブタイプの平均変化率 (抗AChR抗体陽性患者)¹⁹⁾

Week 4 (最終投与1週間後) でのサイクル別試験開始時ベースラインからの総IgG濃度及びIgGサブタイプの平均変化率 (抗AChR抗体陽性患者) は下記の通りでした。

■ サイクル別試験開始時ベースラインからの総IgG濃度及びIgGサブタイプの平均変化率 (抗AChR抗体陽性患者、Week 4)

	日本人				外国人			
	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 1		Cycle 2	
	n	平均 (標準誤差)	n	平均 (標準誤差)	n	平均 (標準誤差)	n	平均 (標準誤差)
総IgG	6	-61.5% (2.75)	5	-64.5% (5.49)	57	-61.3% (0.98)	41	-60.5% (1.32)
IgG1	6	-67.1% (2.50)	2	-64.9% (1.25)	56	-67.6% (1.04)	41	-62.0% (2.06)
IgG2	6	-61.4% (4.41)	5	-64.7% (3.65)	57	-59.4% (1.80)	42	-60.0% (2.73)
IgG3	6	-55.8% (3.05)	5	-64.3% (3.82)	57	-64.0% (1.28)	42	-61.0% (2.14)
IgG4	6	-41.9% (7.63)	5	-51.4% (4.30)	57	-53.1% (1.71)	42	-43.8% (4.24)

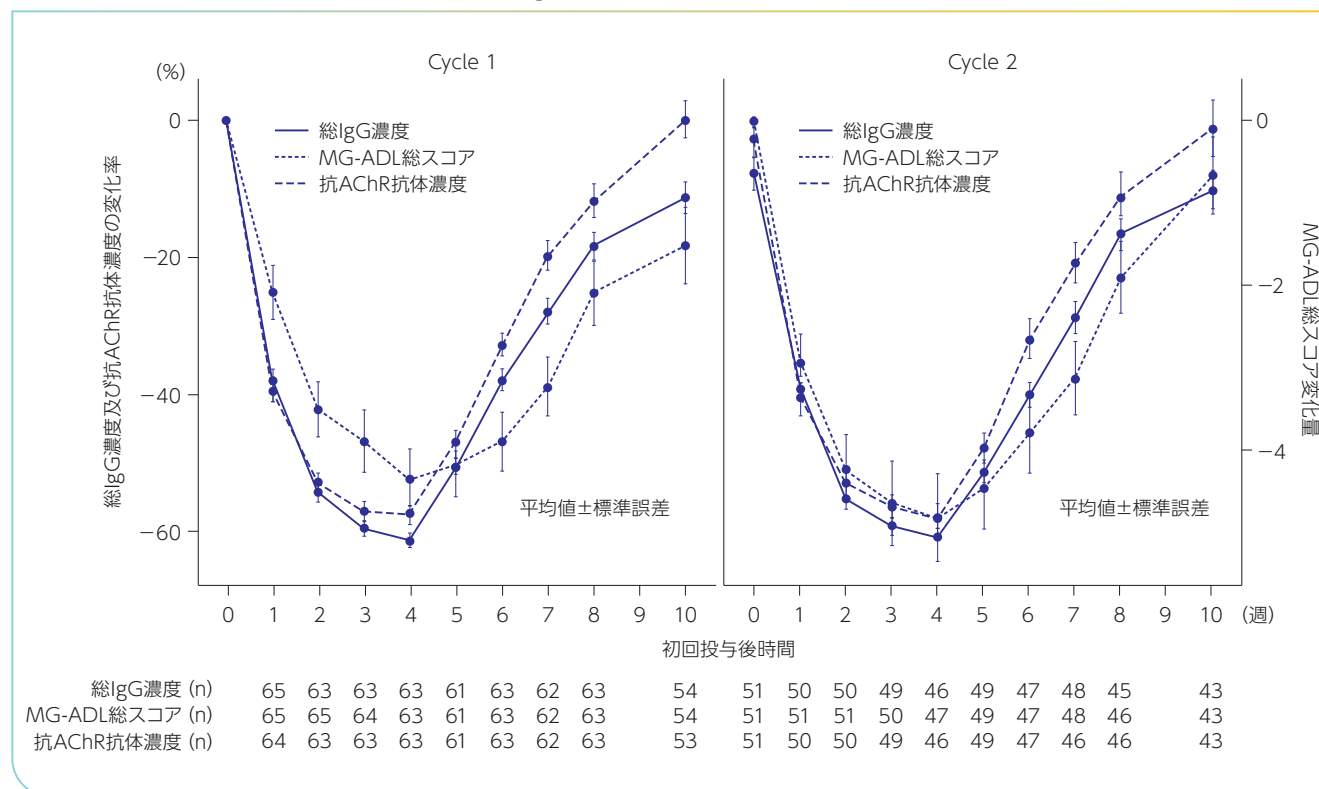
17) 社内資料：薬力学 (承認時評価資料) (CTD2.7.2.2.2) (EFG90006)

19) 社内資料：日本人と外国人の薬力学の比較 (第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1704試験)、母集団薬物動態/薬力学解析、総IgG及び抗AChR抗体の減少とMG-ADL総スコア改善の関連) (承認時評価資料) (CTD2.7.2.3.1.2) (EFG90022)

(5) MG-ADL総スコアの変化量及び総IgG濃度及び抗AChR抗体濃度の変化率の推移 (抗AChR抗体陽性患者)¹⁸⁾

サイクル別MG-ADL総スコアの変化量、総IgG濃度及び抗AChR抗体濃度の経時的推移は下図の通りでした。

■ サイクル別MG-ADL総スコアの変化量及び総IgG濃度及び抗AChR抗体濃度の変化率 (抗AChR抗体陽性患者)



その他

【免疫原性】²⁴⁾

治験薬投与に伴う投与後抗薬物抗体 (ADA) 陽性又は抗体価の上昇を伴うADA陽性の患者の割合は、ウィフガード®群で83例中17例 (20.5%) でした。治験薬投与前の中和抗体陽性/陰性にかかわらず、治験薬投与後に中和抗体陽性であった患者の割合は、ウィフガード®群で83例中6例 (7.2%) でした。

18) 社内資料：蓄積性と時間依存性 (承認時評価資料) (CTD2.7.2.3.3) (EFG90023)

24) 社内資料：免疫原性 (承認時評価資料) (CTD2.7.2.4.1) (EFG90001)

安全性評価

試験期間及びサイクル別患者数¹⁴⁾

試験期間(試験薬初回投与から試験終了までの期間)の平均値(標準偏差)は、ウィフガート®群で151.5(22.4)日、プラセボ群で151.7(29.6)日であり、治療群間で同様でした。両治療群とも、最大3サイクルの試験薬の投与を受けました。サイクル数ごとの患者数はウィフガート®群で1サイクルが21例、2サイクルが56例、3サイクルが7例、プラセボ群で1サイクルが26例、2サイクルが54例、3サイクルが3例でした。

すべての有害事象(全体集団)¹⁴⁾

全体集団における有害事象はウィフガート®群で84例中65例(77.4%)、プラセボ群で83例中70例(84.3%)に認められました。主な有害事象は、ウィフガート®群では頭痛が24例(28.6%)、上咽頭炎が10例(11.9%)、上気道感染が9例(10.7%)、プラセボ群では頭痛が23例(27.7%)、上咽頭炎が15例(18.1%)、悪心及び下痢が各9例(10.8%)でした。

重篤な有害事象は、ウィフガート®群で4例(4.8%)4件、プラセボ群で7例(8.4%)10件に認められ、ウィフガート®群では血小板増加症、直腸腺癌、重症筋無力症、うつが各1件、プラセボ群では重症筋無力症が2件、心房細動、心筋虚血、治療用製品無効、上気道感染、処置による疼痛、脊椎圧迫骨折、脊椎靱帯骨化症、重症筋無力症フリーゼが各1件でした。

投与中止に至った有害事象は、ウィフガート®群で3例(3.6%)7件、プラセボ群で3例(3.6%)3件に認められました。ウィフガート®群では血小板増加症、直腸腺癌、平衡障害、顔面不全麻痺、重症筋無力症、下肢静止不能症候群、発疹、プラセボ群では心房細動、脊椎靱帯骨化症、重症筋無力症でした。

本試験では死亡例は認められませんでした。

■ すべての試験薬との因果関係が否定できない有害事象(全体集団)

事象名	ウィフガート®群 (n=84) 例数(%)	プラセボ群 (n=83) 例数(%)	事象名	ウィフガート®群 (n=84) 例数(%)	プラセボ群 (n=83) 例数(%)
発現例数(発現率)	26(31.0)	22(26.5)	処置による頭痛	4(4.8)	1(1.2)
血液およびリンパ系障害	1(1.2)	0	処置による悪心	1(1.2)	1(1.2)
血小板増加症	1(1.2)	0	処置による疼痛	1(1.2)	0
耳および迷路障害	1(1.2)	0	臨床検査	1(1.2)	0
聴覚過敏	1(1.2)	0	リンパ球数減少	1(1.2)	0
眼障害	3(3.6)	1(1.2)	白血球数減少	1(1.2)	0
眼瞼痙攣	2(2.4)	0	筋骨格系および結合組織障害	3(3.6)	2(2.4)
眼刺激	0	1(1.2)	筋痙攣	0	1(1.2)
眼瞼下垂	0	1(1.2)	筋緊張	1(1.2)	0
流涙増加	0	1(1.2)	筋力低下	1(1.2)	0
眼瞼腫脹	1(1.2)	0	筋骨格痛	1(1.2)	0
胃腸障害	4(4.8)	7(8.4)	頸部痛	1(1.2)	1(1.2)
腹痛	1(1.2)	2(2.4)	神経系障害	14(16.7)	12(14.5)
上腹部痛	0	1(1.2)	健忘	0	1(1.2)
下痢	1(1.2)	1(1.2)	浮動性めまい	1(1.2)	3(3.6)
口の感覚鈍麻	1(1.2)	0	頭痛	10(11.9)	10(12.0)
口唇障害	0	1(1.2)	知覚過敏	1(1.2)	0
悪心	3(3.6)	5(6.0)	感覚鈍麻	2(2.4)	0
嘔吐	1(1.2)	1(1.2)	片頭痛	1(1.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3(3.6)	2(2.4)	錯感覚	0	1(1.2)
無力症	0	1(1.2)	精神障害	0	1(1.2)
疲労	2(2.4)	0	異常な夢	0	1(1.2)
注射部位疼痛	0	1(1.2)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1(1.2)
疼痛	1(1.2)	0	鼻漏	0	1(1.2)
感染症および寄生虫症	3(3.6)	1(1.2)	皮膚および皮下組織障害	2(2.4)	3(3.6)
慢性副鼻腔炎	0	1(1.2)	冷汗	0	1(1.2)
インフルエンザ	1(1.2)	0	紅斑	1(1.2)	0
爪床感染	1(1.2)	0	そう痒症	1(1.2)	0
上咽頭炎	0	1(1.2)	発疹	0	1(1.2)
咽頭炎	1(1.2)	0	紅斑性皮疹	0	1(1.2)
傷害、中毒および処置合併症	6(7.1)	2(2.4)	斑状丘疹状皮疹	0	1(1.2)
処置後下痢	1(1.2)	0	血管障害	1(1.2)	1(1.2)
処置によるめまい	0	1(1.2)	高血圧	1(1.2)	1(1.2)

MedDRA version 23.0

14) 社内資料：第Ⅲ相試験(ARGX-113-1704試験)(承認時評価資料)(CTD 2.7.6.4)(EFG90008)

2. 国際共同第Ⅲ相継続投与試験 (ARGX-113-1705試験)※ (ARGX-113-1704試験の継続投与試験)²⁵⁾

25) 社内資料：第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1705試験) (承認時評価資料) (CTD 2.7.6.5) (EFG90009)

※本試験は実施中であり、これまでに2回の中間解析を実施しました。試験の概要、安全性及び有効性の結果は2回目の中間解析 (中間解析2：2020年10月8日をデータカットオフ日とした解析) に基づいて記載し、薬力学及び免疫原性の結果は1回目の中間解析 (中間解析1：2020年4月6日をデータカットオフ日とした解析) に基づいて記載しています。

試験概要

目的	gMG患者を対象にウィフガート®の長期投与時の安全性及び忍容性を評価する
デザイン	国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1704試験) の継続投与試験、長期、単群、非盲検、多施設共同 (欧州、米国、カナダ、ロシア、日本)
対象	ARGX-113-1704試験に参加し、継続投与試験に移行したgMG患者139例 (日本人10例)
主な選択基準	- ARGX-113-1704試験に参加した患者で本試験に移行するための適格性基準に合致していること： - ARGX-113-1704試験の試験終了時であるDay 182まで試験を継続した患者 - ARGX-113-1704試験で次のサイクルを開始する基準に合致したが、同試験の期間中に治療サイクルを完了できない患者は、直ちに本試験に移行してウィフガート®による治療を受けられることとした。 - ARGX-113-1704試験期間中に、妊娠、レスキュー療法、又は重篤な有害事象以外の理由で割り付けられた治療を早期中止した患者は、本試験に移行できることとした。 - ARGX-113-1704試験で割り付けられた治療を一時中断した患者には、本試験に移行できることとした。 - 試験参加前にベースライン治療※を一定の用量で継続している患者 ※：ベースライン治療はコリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤 (アザチオプリン*、メトレキサート*、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル*及びシクロホスファミド*) に限る。*MGの治療に対し、本邦未承認である。

投与方法	- 本試験はパートA (1年間) とパートB (最長2年) の連続する2パートで構成された。パートBは、患者がウィフガート®の投与を継続的に受けられるように追加されたパートである。 - 治療薬投与期の3週間後に4週間間隔で来院し観察を行うこと (サイクル間観察期) を1サイクルとし、次のサイクルはサイクル間観察期において基準※1に合致した場合に開始することが可能とされた。 - 治療薬投与期にコリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤※2投与下で、ウィフガート® 10mg/kgを1週間間隔※3で計4回1時間かけて静脈内投与した。 ※1：次のサイクル投与は、臨床症状として以下の基準のいずれも合致した場合に、開始することとされた。 - MG-ADL総スコアが合計5点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが50%を超えている患者 - MG-ADL総スコアが先行のサイクル投与のベースラインに対して2点以上の減少が認められない患者 ※2：アザチオプリン*、メトレキサート*、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル*及びシクロホスファミド* *MGの治療に対し、本邦未承認である。 ※3：1週間間隔の治療薬投与において、来院の許容期間は±1日と設定された。
------	---

評価項目	【主要評価項目】 抗AChR抗体陽性患者を対象に全試験期間にわたる有害事象、重篤な有害事象の発現割合及び重症度、バイタルサイン、心電図検査、臨床検査評価 (パートA及びパートB) 【副次評価項目】 全体集団 (抗AChR抗体陽性及び陰性患者) を対象に全試験期間にわたる有害事象、重篤な有害事象の発現割合及び重症度、バイタルサイン、心電図検査、臨床検査評価 (パートA及びパートB) 【探索的評価項目】 - 各サイクルのベースライン (治療薬初回投与日) 値と比較したMG-ADL総スコアの変化量 (パートAのみ) [抗AChR抗体陽性患者、全体集団 (抗AChR抗体陽性及び陰性患者)] - 各サイクルのベースライン値と比較したQMG総スコアの変化量 (パートAのみ) [抗AChR抗体陽性患者、全体集団 (抗AChR抗体陽性及び陰性患者)] 【その他の評価項目】 (中間解析1でのみ評価) 薬力学、免疫原性
------	---

解析方法	主要評価項目及び副次評価項目は、安全性解析対象集団を対象に記述統計量により要約した。すべての二値変数については、サイクル別及び全期間で頻度表を作成した。連続データは、絶対値及びベースラインからの変化量について要約統計量を示した。 探索的評価項目についても記述統計量により要約した。連続データについては、絶対値、ベースラインからの変化量、又はサイクルベースラインからの変化量について要約統計量を示した。中間解析のデータカットオフは1回目を2020年4月6日、2回目を2020年10月8日とした。
------	--

臨床成績

患者背景

本試験では、先行試験でウィフガート®を投与された患者をウィフガート®-ウィフガート®群と表示し、先行試験でプラセボを投与された患者をプラセボ-ウィフガート®群と表示しました。両群を合わせて、全体集団と表示しました。

先行する二重盲検試験に組み入れられた167例のうち、2020年10月時点で151例が本試験に移行し、139例がウィフガート®の投与を受けました。このうちウィフガート®-ウィフガート®群が73例、プラセボ-ウィフガート®群は66例でした。139例の全体集団のうち、106例は抗AChR抗体陽性、33例は抗AChR抗体陰性でした。

■ サイクル間隔 (2020年10月8日データカットオフ時点)

ウィフガート®最終投与時から次のサイクル投与開始時までの期間 (サイクル間隔) の中央値 (各サイクルの中央値の範囲) は約4.1~6.1週間でした。

有効性評価

探索的評価項目

MG-ADL総スコアの変化量 (2020年10月8日データカットオフ時点)

各サイクルでのベースラインから3週目 (最終投与時) までのMG-ADL総スコアの変化量は下記の通りでした。なお、ARGX-113-1705試験では、規定来院日が少なく、Week 4、5及び6に設定されていないため、Week 3 (4回目の投与時) のデータを表示しました。

■ 各サイクルでのベースラインから3週目 (最終投与時) までのMG-ADL総スコア変化量

MG-ADL 総スコア		抗AChR抗体 陽性集団		抗AChR抗体 陰性集団		全体集団	
		n	平均値 (標準誤差)	n	平均値 (標準誤差)	n	平均値 (標準誤差)
サイクル1	ベースライン	106	9.7(0.29)	33	10.8(0.59)	139	9.9(0.27)
	3週目	103	-5.1(0.34)	33	-5.4(0.76)	136	-5.1(0.32)
サイクル2	ベースライン	95	9.8(0.33)	30	11.3(0.58)	125	10.2(0.29)
	3週目	92	-5.4(0.38)	28	-5.3(0.72)	120	-5.4(0.33)
サイクル3	ベースライン	82	10.1(0.38)	24	11.3(0.64)	106	10.3(0.33)
	3週目	78	-5.5(0.40)	21	-5.4(0.88)	99	-5.4(0.37)
サイクル4	ベースライン	63	10.7(0.46)	18	11.3(0.80)	81	10.9(0.40)
	3週目	60	-6.3(0.51)	17	-5.6(1.00)	77	-6.1(0.45)
サイクル5	ベースライン	47	10.6(0.53)	15	11.3(0.80)	62	10.7(0.44)
	3週目	42	-6.1(0.53)	15	-6.3(0.96)	57	-6.1(0.46)
サイクル6	ベースライン	24	10.5(0.72)	13	10.5(0.85)	37	10.5(0.55)
	3週目	18	-7.1(0.92)	9	-5.0(1.13)	27	-6.4(0.73)
サイクル7	ベースライン	11	12.6(1.03)	6	13.2(0.98)	17	12.8(0.73)
	3週目	10	-8.9(1.19)	4	-7.0(1.96)	14	-8.4(1.00)

上段：ベースラインのMG-ADL総スコア

下段：ベースラインから3週目 (最終投与時) までのMG-ADL総スコアの変化量

探索的評価項目

QMG総スコアの変化量(2020年10月8日データカットオフ時点)

各サイクルでのベースラインから3週目(最終投与時)までのQMG総スコアの変化量は下記の通りでした。なお、ARGX-113-1705試験では、規定来院日が少なく、Week 4、5及び6に設定されていないため、Week 3(4回目の投与時)のデータを表示しました。

■ 各サイクルでのベースラインから3週目(最終投与時)までのQMG総スコア変化量

QMG 総スコア		抗AChR抗体 陽性集団		抗AChR抗体 陰性集団		全体集団	
		n	平均値 (標準誤差)	n	平均値 (標準誤差)	n	平均値 (標準誤差)
サイクル1	ベースライン	106	15.6(0.54)	33	16.1(1.00)	139	15.7(0.47)
	3週目	100	-4.7(0.41)	33	-5.2(0.74)	133	-4.8(0.36)
サイクル2	ベースライン	95	16.3(0.59)	30	16.2(1.01)	125	16.3(0.50)
	3週目	86	-5.4(0.43)	25	-3.8(0.74)	111	-5.0(0.38)
サイクル3	ベースライン	79	15.7(0.65)	24	16.5(0.90)	103	15.9(0.54)
	3週目	67	-4.5(0.54)	20	-5.7(1.03)	87	-4.8(0.48)
サイクル4	ベースライン	57	15.7(0.79)	17	15.4(1.66)	74	15.6(0.71)
	3週目	48	-4.5(0.64)	11	-4.8(1.00)	59	-4.6(0.55)
サイクル5	ベースライン	39	16.6(0.90)	12	16.2(1.18)	51	16.5(0.74)
	3週目	31	-4.2(0.68)	10	-4.6(1.10)	41	-4.3(0.57)
サイクル6	ベースライン	20	16.9(1.25)	10	17.1(1.59)	30	16.9(0.97)
	3週目	13	-6.3(1.15)	5	-5.4(1.96)	18	-6.1(0.97)
サイクル7	ベースライン	11	19.1(1.44)	5	20.2(1.46)	16	19.4(1.07)
	3週目	9	-5.9(1.21)	3	-7.7(2.19)	12	-6.3(1.03)

上段：ベースラインのQMG総スコア

下段：ベースラインから3週目(最終投与時)までのQMG総スコアの変化量

安全性評価(2020年10月8日データカットオフ時点)

有害事象(全体集団)

全体集団における有害事象は139例中97例(69.8%)に認められました。主な有害事象は頭痛が29例(20.9%)、上咽頭炎が13例(9.4%)、下痢が9例(6.5%)でした。

重篤な有害事象は17例(12.2%) 26件に認められました。主な重篤な有害事象は重症筋無力症が3件、COVID-19、重症筋無力症クリーゼが各2件でした。投与中止に至った有害事象は7例(5.0%) 9件に認められました。投与中止に至った有害事象は、重症筋無力症が2件、急性心筋梗塞、死亡、COVID-19肺炎、脊椎圧迫骨折、筋肉痛、肺の悪性新生物、頭痛が各1件でした。死亡例は急性心筋梗塞、重症筋無力症クリーゼ、死亡、肺の悪性新生物が各1例で認められ、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断されました。

特に注目すべき有害事象(AESI)と定義したSOC「感染症および寄生虫症」の有害事象は、56例(40.3%)に報告されました。3例以上で報告されたAESIは、上咽頭炎、尿路感染、上気道感染、带状疱疹、気道感染、口腔ヘルペス、膀胱炎、及び気管支炎でした。有害事象共通用語規準(CTCAE) Grade 3以上のAESIは7例(5.0%) 8件報告され、COVID-19が2件、COVID-19肺炎、赤痢、インフルエンザ、レンサ球菌性咽頭炎、大腸菌性肺炎、及び肺炎が各1件でした。同一患者で発現したインフルエンザ及びレンサ球菌性咽頭炎を除き、これらの事象はいずれも重篤でした。

心電図検査(全体集団)²⁶⁾

480ms超のQTcF間隔、及びベースラインから60ms超のQTcF間隔延長がそれぞれ1例(0.7%)の患者で報告されました。4例(2.9%)の患者で、心拍数増加(100bpm超)が報告されました。

臨床検査値(全体集団)²⁷⁾

ウィフガード®投与による血中アルブミン値の低下は認められませんでした。多く報告されたCTCAE Grade 3以上の異常値はリンパ球数減少であり、12例(8.7%)の患者で認められました。臨床検査異常値の最悪値は、CTCAE Grade 4のリンパ球数減少1例(0.7%)を除き、すべてCTCAE Grade 3でした。

26) 社内資料：ARGX-113-1704試験及びARGX-113-1705試験(承認時評価資料)(CTD2.7.4.4.1.4.2.2)(EFG90018)

27) 社内資料：ARGX-113-1704試験及びARGX-113-1705試験(承認時評価資料)(CTD2.7.4.3.2.2)(EFG90019)

【参考資料】

■ MG症状のクラス分類(MGFA分類²⁸⁾)

Class I	眼筋筋力低下。閉眼の筋力低下があってもよい 他のすべての筋力は正常
Class II	眼筋以外の軽度の筋力低下 眼筋筋力低下があってもよく、その程度は問わない IIa 主に四肢筋、体幹筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽い口咽頭筋の障害はあってもよい IIb 主に口咽頭筋、呼吸筋、もしくはその両方をおかす それよりも軽いか同程度の四肢筋、体幹筋の筋力低下はあってもよい
Class III	眼筋以外の中等度の筋力低下 眼筋筋力低下があってもよく、その程度は問わない IIIa 主に四肢筋、体幹筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽い口咽頭筋の障害はあってもよい IIIb 主に口咽頭筋、呼吸筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽いか同程度の四肢筋、体幹筋の筋力低下はあってもよい
Class IV	眼以外の筋の高度の筋力低下。眼症状の程度は問わない IVa 主に四肢筋、体幹筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽い口咽頭筋の障害はあってもよい IVb 主に口咽頭筋、呼吸筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽いか同程度の四肢筋、体幹筋の筋力低下はあってもよい
Class V	気管内挿管された状態。人工呼吸器の有無は問わない 通常の術後管理における挿管は除く 挿管がなく経管栄養のみの場合はIVbとする

■ MG-ADLスケール²⁰⁾

	0点	1点	2点	3点
会話(点)	正常	間欠的に不明瞭 もしくは鼻声	常に不明瞭 もしくは鼻声、しかし聞いて理解可能	聞いて理解するのが困難
咀嚼(点)	正常	固形物で疲労	柔らかい食物で疲労	経管栄養
嚥下(点)	正常	まれにむせる	頻回にむせるため、食事の変更が必要	経管栄養
呼吸(点)	正常	体動時の息切れ	安静時の息切れ	人工呼吸を要する
歯磨き・嚥下使用の障害(点)	なし	努力を要するが休息を要しない	休息を要する	できない
椅子からの立ち上がり障害(点)	なし	軽度、時々腕を使う	中等度、常に腕を使う	高度、介助を要する
複視(点)	なし	あるが毎日ではない	毎日起こるが持続的でない	常にある
眼瞼下垂(点)	なし	あるが毎日ではない	毎日起こるが持続的でない	常にある
合計(0~24点)				

■ QMGスコア²⁸⁾

方法	正常	軽度	中等度	重度
Grade	0	1	2	3
右方視、左方視時の複視出現までの時間(秒)	61	11~60	1~10	常時
上方視時の眼瞼下垂出現までの時間(秒)	61	11~60	1~10	常時
顔面筋力	正常に閉眼できる	完全に閉じることができ るが、少し弱い	完全に閉じることができ るが、抵抗を加えると容易に眼球結 膜が露出する	完全に閉じることがで きない
100ccの水の飲み込み	正常	軽度の誤嚥、咳払い	強い誤嚥、むせ、鼻への逆流	飲めない
1~50まで数え、構音障害が出現するまで	50まで言える	30~49	10~29	1~9
座位で上肢90°挙上が可能な時間(秒)	右 240 左 240	90~239	10~89	0~9
%FVC(努力肺活量/予測肺活量×100)	≥80	65~79	50~64	<50
握力(kg)	男性 ≥45 女性 ≥30	15~44 10~29	5~14 5~9	0~4 0~4
反対側の手	男性 ≥35 女性 ≥25	15~34 10~24	5~14 5~9	0~4 0~4
臥位で頭部45°挙上が可能な時間(秒)	120	30~119	1~29	0
臥位で下股45°挙上が可能な時間(秒)	右 100 左 100	31~99	1~30	0
合計(0~39点)				

20) Wolfe GI, et al.: Neurology. 1999; 52(7): 1487-1489.(EFG00017)
28) Jaretzki A 3rd, et al.: Neurology. 2000; 55(1): 16-23.(EFG00046)

抗FcRn抗体フラグメント製剤

エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)点滴静注製剤

薬価基準収載

点滴静注

400mg

YYVGART® for Intravenous Infusion 400mg

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品^(注) (注) 注意＝医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	876399
------------	--------

一般的名称	エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)		
製造販売業者	アルジェニクスジャパン株式会社		
承認番号	30400AMX00013000	承認年月	2022年1月
薬価基準収載年月	2022年4月	販売開始年月	2022年5月
貯法	2～8℃で保存	有効期間	*18箇月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成
本剤1バイアル(20.0mL)中に次の成分を含有する。

成分		分量
有効成分	エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)	400mg
緩衝剤	リン酸二水素ナトリウム一水和物	22mg
緩衝剤	無水リン酸一水素ナトリウム	48mg
等張化剤	L-アルギニン塩酸塩	632mg
界面活性剤	ポリソルベート80	4mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

性状	無色～微黄色の澄明又は僅かに乳濁した液
pH	6.5～6.9
浸透圧比	1.6～1.8(対生理食塩液比)

4. 効能又は効果

全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)

6. 用法及び用量

通常、成人にはエフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを1週間間隔で4回1時間かけて点滴静注する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 次サイクル投与の必要性は、臨床症状等に基づき、判断すること。
[17.1.1、17.1.2参照]
- 7.2 本剤を投与する場合に、何らかの理由により投与が遅れた際には、あらかじめ定めた投与日から3日以内であればその時点で投与を行い、その後はあらかじめ定めた日に投与すること。あらかじめ定めた投与日から3日を超えていれば投与せず、次のあらかじめ定めた日に投与すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与により、血中IgG濃度が低下し、感染症が生じる又は悪化するおそれがある。本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、感染症の自覚症状に注意し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関に相談するよう患者に指導すること。[9.1.1、11.1.1、16.8.1参照]
- 8.2 本剤の投与により、infusion reactionが発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与速度を下げる、又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 感染症のある患者
感染症を合併している場合は、感染症の治療を優先すること。感染症が増悪するおそれがある。[8.1、11.1.1参照]
- 9.1.2 肝炎ウイルスキャリアの患者
肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
- 9.2 腎機能障害患者
本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。なお、重度(eGFRが30mL/min/1.73m²未満)の腎機能障害を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。IgG抗体は胎盤通過性があることが知られている。本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種する際には注意が必要である。
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。
- 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
人免疫グロブリン製剤(ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等)	これらの薬剤の治療効果が減弱する可能性がある。 これらの薬剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	本剤がこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
エクリズマブ(遺伝子組換え)		
血液浄化療法	本剤の治療効果が減弱する可能性があるため、併用を避けることが望ましい。	本剤による治療中に施行することにより本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
生ワクチン及び弱毒生ワクチン	ワクチンの病原に基づく症状が発現する可能性があるため、本剤による治療中の接種を避けることが望ましい。	生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがある。
生ワクチン及び弱毒生ワクチン以外のワクチン	ワクチンの効果が減弱する可能性がある。 ワクチンは本剤投与開始の少なくとも4週間前までに接種することが望ましい。 本剤による治療中の場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間以降にワクチンを投与することが望ましい。	本剤の作用機序により、ワクチンに対する免疫応答が得られない可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症（6.8%）

帯状疱疹、上咽頭炎、インフルエンザ等の感染症が起こることがある。[8.1、9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	5～15%未満	5%未満
神経系障害	頭痛	浮動性めまい
胃腸障害		悪心、嘔吐
傷害、中毒および処置合併症		処置による頭痛
臨床検査		リンパ球数減少、好中球数増加
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労
感染症および寄生虫症		帯状疱疹
皮膚および皮下組織障害		発疹

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 下記に従い患者の体重に基づいて、投与に必要なバイアル数及び日局生理食塩液の量を決定する。

- 患者あたりの投与量(mg)=患者の体重(kg)^注×10mg/kg(体重あたりの投与量)
 - 本剤の必要量(mL)=患者あたりの投与量(mg)/20mg/mL(本剤の濃度)
 - 必要なバイアル数=本剤の必要量(mL)/20mL(1バイアルの容量)
 - 必要な日局生理食塩液の量=125mL-本剤の必要量(mL)
- 注) 体重が120kgを超える場合は120kgとして計算する。

14.1.2 調製方法

- 調製前にバイアル中が無色から微黄色の澄明又は僅かに乳濁した液であることを目視により確認すること。変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。バイアルは振盪しないこと。
- 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。
- 滅菌シリンジ及び滅菌針を使用して、適切な数のバイアル数から必要量を静かに抜き取る。バイアル中の残液は廃棄すること。
- 抜き取った本剤を輸液バッグに移す。
- 算出した量の日局生理食塩液を加えて希釈し、総量が125mLになるようにする。
- 希釈した液を入れた輸液バッグを振らずにゆっくりと反転させ、完全に混合したことを確認する。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 急速静注は行わないこと。

14.2.2 投与前に溶液に異物がないか目視で検査すること。

****14.2.3** 孔径0.2μmのポリエーテルスルホン製メンブランフィルターが付いたインラインフィルターを用いて、希釈した溶液125mLを1時間かけて点滴静注する。最後に日局生理食塩液でライン全体を洗浄しながら、全量を投与する。

14.2.4 本剤は防腐剤を添加していない。希釈した液は速やかに使用し、希釈後4時間以内に点滴を完了させること。やむを得ず保存する場合は、希釈した液を2～8℃で、8時間まで保存することができるが、投与時には希釈した液を冷蔵庫から取り出し室内で放置して室温に戻すこと。

14.2.5 本剤は、独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-1704)において、本剤が投与され抗体が測定された83例のうち、本剤に対する抗体が17例(20.5%)、中和抗体が6例(7.2%)に認められた¹⁾。

1) 社内資料：免疫原性(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.4.1)

20. 取扱い上の注意

凍結を避け、外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

- 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

ウィフガート点滴静注400mg：1バイアル

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アルジェニクスジャパン株式会社
107-0052 東京都港区赤坂二丁目5番8号
ヒューリックJP赤坂ビル
TEL：0800-999-2100

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アルジェニクスジャパン株式会社
東京都港区赤坂二丁目5番8号

*2022年3月改訂

詳細につきましては電子化された添付文書をご参照ください。電子化された添付文書の改訂には十分ご留意ください。

**2022年5月改訂(第4版)

製造販売元
アルジェニクスジャパン株式会社
東京都港区赤坂二丁目5番8号

【文献請求先及び問い合わせ先】
アルジェニクスジャパン株式会社
TEL：0800-999-2100（フリーダイヤル）
<https://www.vyvgart.jp/>



製造販売元
アルジェニクスジャパン株式会社
東京都港区赤坂二丁目5番8号

【文献請求先及び問い合わせ先】
アルジェニクスジャパン株式会社
TEL : 0800-999-2100 (フリーダイヤル)
<https://www.vyvgart.jp/>

JP-VJP-22-00209
(2022年5月作成)